



TITLE:

腎移植慢性拒絶反応の病態と治療 : 慢性移植腎機能障害(慢性拒絶反応) の病態

AUTHOR(S):

両角, 國男; 武田, 朝美; 打田, 和治

CITATION:

両角, 國男 ...[et al]. 腎移植慢性拒絶反応の病態と治療 : 慢性移植腎機能障害(慢性拒絶反応)の病態. 泌尿器科紀要 2002, 48(11): 673-677

ISSUE DATE:

2002-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114863>

RIGHT:

腎移植慢性拒絶反応の病態と治療： 慢性移植腎機能障害（慢性拒絶反応）の病態

名古屋第二赤十字病院腎臓内科

両角 國男，武田 朝美

名古屋第二赤十字病院移植外科

打 田 和 治

PATHOGENESIS OF CHRONIC RENAL ALLOGRAFT DYSFUNCTION

Kunio MOROZUMI and Asami TAKEDA

From the Division of Nephrology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

Kazuharu UCHIDA

From the Division of Transplantation Surgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital

The pathogenesis of chronic renal allograft dysfunction was reviewed. Chronic rejection/chronic renal allograft nephropathy is the most prevalent cause of renal graft loss after the first year post-transplant. Both immunologic and non-immunologic factors play key roles in the pathogenesis of chronic allograft nephropathy. Acute rejection episodes are the most prevalent risk factor for chronic rejection. Many risk factors for chronic allograft nephropathy have been identified, such as glomerular hyper-filtration, delayed graft function, repeated acute rejection, systemic hypertension and hyperlipidemia. However, the precise pathogenesis of chronic allograft nephropathy remains obscure. The differential diagnosis of immunologically mediated chronic rejection and chronic allograft dysfunction caused by non-immunologic factors is usually impossible using clinical parameters. The histopathologic findings of chronic allograft nephropathy are progressive interstitial fibrosis with tubular atrophy and thickening of vascular intima, and these findings are non-specific. Therefore, the term chronic allograft nephropathy may be clinically preferable to chronic rejection to describe the gradual decline in graft function. The most effective way to prevent chronic allograft dysfunction is to avoid any kind of graft damage via immunologic or non-immunologic pathway.

(Acta Urol. Jpn. 48: 673-677, 2002)

Key words : Chronic allograft nephropathy, Chronic rejection, Immunologic factor, Non-immunologic factor, Nephron mass reduction

緒 言

Calcineurin inhibitor に代表される強力な移植免疫抑制薬の導入後，急性拒絶反応は減少・軽症化し，移植後 1 年以内の移植腎機能喪失は減少した。しかし，移植 2 年目以降に毎年 3～5 % の割合で認められる慢性移植腎機能喪失率は改善していない。この慢性移植腎機能喪失の最大原因は慢性拒絶反応とされている。しかし，慢性拒絶反応の定義が曖昧なため慢性拒絶反応として論じられる病態は必ずしも同一でない。そこで，慢性移植腎機能障害の病態について，免疫学的障害機序の有無に基づき慢性拒絶反応の定義を明確にした上で，長期生着移植腎の機能障害について概説する。

慢性拒絶反応とは？

現在，世界的に広く定着して使用されている移植腎病理診断国際分類（Banff 診断基準）に慢性拒絶反応の表現はなく，chronic/sclerosing allograft nephropathy の表現が用いられている¹⁾ この表現が慢性移植腎機能障害の多様性，複雑さを表している。すなわち，病理形態学的に免疫学的機序による慢性拒絶反応を診断することが困難なことが多いことを示唆している。

広義の慢性拒絶反応は，移植後数カ月以降に出現し，臨床的には緩徐な進行性腎機能低下を示し，種々の臨床検査や病理検査にて，急性拒絶反応や各種糸球体腎炎や糖尿病など代謝性疾患の再発および明らかな免疫抑制薬腎障害によるものを除外した移植腎機能障害と定義できる。一方，狭義の慢性拒絶反応は，移植

Table 1. 移植腎に出現する慢性機能障害の原因

免疫学的機序によるもの
拒絶反応
急性拒絶反応 (頻回再燃・再発型を含む)
慢性拒絶反応 (acute on chronic rejection を含む)
non-compliance の問題に留意する
非免疫学的機序によるもの
糸球体腎炎 (再発性, de novo 型)
免疫抑制薬 (calcineurin inhibitor) 腎毒性 (おもに慢性腎毒性)
原病の再発 (代謝性疾患など)
ネフロン数ミスマッチ (原因を問わないすべての移植腎機能低下状態を含む) = 糸球体過剰濾過状態 (糸球体高血圧の存在)
例: ドナーとレシピエントの著しい体重差 (小児や高齢ドナーなど)
高血圧症
高脂血症
腎虚血
移植腎の老化
その他
多くの慢性移植腎機能障害では、複数因子が存在し、単一原因による機能喪失は少ない

免疫機構による移植腎機能障害のうち急性拒絶反応を除外した慢性進行性移植腎機能低下を示すもので、蛋白尿や高血圧を合併することが多い病変を意味する。Table 1 に、移植腎に見られる慢性機能障害を惹起する因子について、移植免疫機序の関与の有無に区分して示す。狭義の慢性拒絶反応を理論上定義することは容易であるが、実際には、再発性・再燃性急性拒絶反応、acute rejection on chronic rejection として出現することも稀でない。また、慢性拒絶反応の免疫学的機序と続発する炎症反応、および組織障害の進行様式などの詳細については不明に留まることが多い。すなわち、慢性拒絶反応での細胞性免疫機序の関与は急性拒絶反応とどう異なるのか、液性抗体は本当に関与するかなどは解明されていない。さらに、臨床の個々の症例においては、シクロスポリン/タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬の慢性腎毒性や各種糸球体腎炎、ドナーの動脈硬化性病変や移植腎老化などと混在して慢性拒絶反応は出現していることが多い²⁾。自験の移植後1年以降に行った腎生検では異なった機序の複数病変混在例は多く60%を越す³⁾。したがって慢性移植腎機能障害の診断、特に、腎機能低下の責任病変を決定するのに難渋することは多い。さらに、病理学的にも、慢性拒絶反応の重要な病理所見である間質線維化や尿細管萎縮、糸球体荒廃、動脈内膜肥厚は非特異的病変でありその原因鑑別はきわめて難しい。1997 Banff 診断基準では、慢性拒絶反応診断に有用な病変は、動脈内膜の細胞性反応を伴う肥厚に内弾性版断裂を示すことと、糸球体基底膜の特徴的多重化病

変を示し、蛍光抗体法や電子顕微鏡にて膜性増殖性糸球体腎炎を否定できる慢性移植腎糸球体症 (typical transplant glomerulopathy) である。しかし、最近の calcineurin inhibitor を主とする免疫抑制療法においてはこうした診断特異性の高い所見を認めることは少なくなり、非特異的な間質尿細管・血管病変を主とすることが多い。こうした事実を背景に慢性拒絶反応として広義の解釈が臨床では一般的である。その結果が、国際移植腎病理分類での、chronic/sclerosing allograft nephropathy の呼称である。しかし、治療や病態を考えるには重要であるとして、非特異的病変と免疫学的病変を明確に区分したいとし、特異所見のない (a) と前述した糸球体・動脈に特異所見を認める (b) に区分する表現を採用している¹⁾

免疫学的機序の慢性拒絶反応の 危険因子とその診断

移植腎長期予後不良を左右する因子^{4,5)}として慢性拒絶反応は最大因子である。慢性拒絶反応の背景因子で特に重要なものは、急性拒絶反応である⁴⁻⁶⁾。慢性拒絶反応の危険因子として急性拒絶反応の重要性を示唆する多くのデータが報告されている。HLA の no mismatch と mismatch のある移植例では長期生着成績に大きな差がある⁷⁾。また、移植後3回以上急性拒絶反応のある例や移植後1年での腎機能低下と蛋白尿陽性例は移植腎予後不良となることが知られている。移植腎に頻回の急性拒絶反応の出現した症例では、慢性拒絶反応に移行する可能性が高い。移植後に急性尿細管壊死による無尿期が急性拒絶反応を惹起する危険因子として欧米では注目され、さらに長期予後への悪影響もあるとされている⁸⁾。移植腎の摘出前から灌流、再灌流障害、移植後 ATN 無尿期などがその後の免疫反応に対する感受性を高くさせる可能性があることを理解して、移植腎への障害が常に細小となるよう気配りすることは重要である。また、移植後1年での腎機能低下や蛋白尿陽性は長期予後不良を予測する臨床データとして良く知られているが、その原因として最も多いものが、移植後早期の急性拒絶反応による障害と早期から出現する慢性拒絶反応である。シクロスポリンの使用以降、急性拒絶反応は減少し重症度も弱まったが、依然として移植腎の30~40%には急性拒絶反応が出現している。急性拒絶反応を惹起しない強力な免疫抑制療法が最も重要な慢性拒絶反応対策である。慢性拒絶反応の治療には各々の病態を直接目標とした戦略、特に、免疫学的機序に基づく慢性拒絶反応の診断が重要である。光顕診断では前述した糸球体や動脈病変は優れた指標であるが、より鋭敏で特異的な診断基準が望まれている。病理診断学からの新しい基準が提唱され、電子顕微鏡による糸球体基底膜病変の

観察や最近では, 傍尿細管毛細血管基底膜の多重化病変の有用性が注目されている⁹⁻¹¹⁾ 免疫学的な慢性拒絶反応に特異的な所見である. 自験例での傍尿細管毛細血管基底膜多重化病変は, 移植後1年以降に行った移植腎機能障害例の約半数に確認される¹¹⁾ 電子顕微鏡により病理学的診断する慢性拒絶反応として傍尿細管毛細血管基底膜多重化病変は尿細管間質型拒絶反応が繰り返し毛細血管内皮細胞を障害し, その修復過程において増生した新生基底膜物質が徐々に集積することで完成する病変である¹¹⁾ したがって, この病変を認めた時には, その慢性拒絶反応の成立には細胞性免疫現象が主役を演ずる弱い急性拒絶反応の遷延や反復機序が想定されている. 興味深いことは, われわれの解析では, この病変は糸球体基底膜の多重化病変と同時に存在することは50%余の症例に留まり, 残りは片方の病変しか存在しない. すなわち, 同じ内皮細胞障害でも糸球体と傍尿細管毛細血管では異なった障害機序である可能性が示唆される.

慢性拒絶反応を早期診断し治療対策として免疫抑制療法強化することは極めて重要である. しかし, 臨床的に早期診断することは極めて困難である. そこで, 腎機能障害の明らかでない安定期に腎生検を行い早期診断する protocol biopsy (non-episode biopsy) に大きな期待が寄せられている. しかし, 慢性拒絶反応の早期診断するためには, また, 診断結果を治療に反映させ長期予後改善につなげるにはいつ non-episode

biopsy を行うことが有効かについての合意はない. 移植後1年での腎機能低下例や蛋白尿陽性例の長期予後がきわめて不良なことを考え, われわれは移植後半年過ぎ頃の non-episode biopsy が最も有効ではないかと考え実施している. Table 2 に, 免疫学的慢性拒絶反応を予防 早期診断治療するための対策を要約した.

非免疫学的機序による広義の慢性拒絶反応の病態

Table 1 に示したごとく非免疫学的機序により移植腎長期予後を悪化させる因子は非常に多い¹²⁾ この中で, 特に重要なものは, 移植腎における糸球体過剰濾過 (糸球体高血圧) である¹³⁾ どのような原因であっても移植腎に残存する機能ネフロン数が必要数に満たない不足状態ではネフロンは糸球体過剰濾過 (高血圧) 状態となる. この状態の持続により, ネフロン腫大, 糸球体内圧上昇, shear stress によるサイトカイン活性化と糸球体基本構築の変化, 巣状糸球体硬化から糸球体荒廃, ネフロン萎縮と間質線維化に至る. 糸球体過剰濾過は, 免疫学的障害である急性慢性拒絶反応や糸球体腎炎, 免疫抑制薬腎毒性などによりネフロン数の減った状態や, レシピエントの体格 (レシピエントに必要な機能ネフロン数) に対し, ドナー腎のネフロン数が相対的に不足するようなドナーとレシピエントの組み合わせでも生じる. したがって, 移植後に拒絶反応のみならずどのような原因でも移植腎機能障害を来さないことは糸球体過剰濾過防止上きわめて重要である. わが国の移植成績でも高齢ドナー腎からの移植成績は明らかに不良である¹⁴⁾ が, 移植手術件数のきわめて少ないわが国ではネフロン数ミスマッチに配慮した選択を行うことは極めて困難である. 移植腎の糸球体過剰濾過を軽快させるには, 低蛋白 (低リン) 食と輸出細動脈に強力に作用し拡張させるため糸球体内圧を減少させる降圧薬 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin (AT1) receptor blocker (ARB) や一部の持続型 Ca 拮抗薬が有効である.

移植腎の老化も重要な非免疫学的移植腎機能障害機序である. 特に, カルシニューリン阻害薬により移植成績が向上し, レシピエント, ドナーともに高齢化してきた最近では重要な問題である. 60歳のドナーから提供をうけた30歳のレシピエントでも, 移植後15年を経過すれば移植腎年齢は75歳である. 従来大きく注目されることは少なかったが移植腎老化は重要な移植腎長期予後決定因子である. そこに, ステロイド剤, 移植腎は除神経されていること, 慢性拒絶反応, 高脂血症, 高血圧症, 免疫抑制薬の腎毒性など多岐にわたる移植腎老化を進行させる因子が加わる結果, 移植腎老

Table 2. 免疫学的移植腎機能障害 (慢性拒絶反応) の予防対策

今後の課題となるものに*を記す
摘出前, 摘出操作, 灌流操作などにおける移植腎障害をできる限り軽減する
脳死ドナーからの臓器提供の増加
再灌流障害を軽減する*
NO などに対する対策
組織適合性の良好なドナー/レシピエントの組み合わせの選択
急性拒絶反応を起こさない強力な導入期免疫抑制療法
IL-2 receptor への単クローン抗体, ラバマイシン, FTY* など
免疫抑制薬服薬コンプライアンスを良好に保つ
服薬状況の継続的モニタリング
拒絶反応を起こさない強力な維持期免疫抑制療法
新しい免疫抑制薬の使用 (ミコフェノール酸, ラバマイシンなど)
慢性拒絶反応の正確な診断基準の確立
病理診断基準: 糸球体基底膜や傍尿細管毛細血管基底膜病変, 液性因子の関与する慢性拒絶反応の特定*
Protocol biopsy にて不顕性拒絶反応の存在を確認
不顕性拒絶反応への的確な治療法の確立
慢性拒絶反応の病態解明*
慢性拒絶反応機序に関与する炎症過程に関与する mediator の制御*

Table 3. 慢性移植腎機能障害を理解するのに必要なドナー腎に存在する病変

ドナー腎の動脈硬化（移植腎年齢を考える）
既存障害の評価（高血圧性病変，糸球体腎炎，糖尿病性病変など）
不顕性疾患の存在（IgA 腎症など）
摘出操作以後の灌流障害など
死戦期の虚血性障害や不顕性 DIC 腎など
献腎移植では摘出前に使用した薬剤の影響（高浸透圧性腎症など）

化は加速している可能性がある。特に，動脈硬化性病変の進行による虚血障害，高血圧とカルシニューリン阻害薬慢性腎毒性による細動脈病変，さらに間質線維化はいずれも可逆性に乏しいため移植腎老化と予後を改善させるには避けて通れない課題である。移植腎を正しく評価するにはドナー腎の状態を正確に評価することが極めて重要である。Table 3 に，ドナー腎に存在する病変のうち，移植手術中の腎生検にて評価できる項目を示した。基礎情報としてこうした所見は正しく評価し，移植後の判断に反映されるべきである。非免疫学的慢性移植腎障害機序の正確な病態解析や鑑別診断には困難が伴い，現在では不十分に留まっている。例えば，糸球体過剰濾過の存在を病理学的に診断することや，移植腎慢性機能障害のどの因子が個々の患者では責任が大きいかの決定法などきわめて重要な多くの課題が未だ十分に検討されていない。老化の分子生物学と進行に関わる因子のこれからの基礎的研究が期待される今後の課題である。

糸球体腎炎やネフローゼ症候群の進行機序でも注目されているように，高血圧症，高脂血症が移植腎長期予後に大きな影響を与える重要因子であることは論を待たない。移植腎機能障害への悪い影響を除くには，高血圧症や高脂血症の治療目標をどこに設定し，どの薬物を用いることが有効かについてなどの臨床的課題は残されている。

カルシニューリン阻害薬慢性腎毒性は臨床病理学的には独立した移植腎機能障害機序である。細動脈の特徴的な hyalinosis と間質尿細管病変により容易に診断可能と考えやすい。しかし，実際の長期生着腎の腎生検を観察すると，細動脈病変は高齢ドナーや高血圧性病変として出現する非特異的病変である。間質線維化と尿細管萎縮に関しては全ての移植腎障害機序の共通変化である。したがって，病理診断としてカルシニューリン阻害薬慢性腎毒性を疑うことは容易だが，他の因子の影響を除外することやどこまでが腎毒性かを明確にすることは極めて困難である。こうした移植腎障害を認めるが種々の因子が関与している所見があり，各々の影響範囲を特定できないことが，慢性移植腎障害の一般的な姿である。特に非免疫学的因子につ

Table 4. 非免疫学的慢性移植腎機能障害への対策

糸球体過剰濾過（高血圧）
移植腎ネフロン数減少の防止
拒絶反応の予防，薬剤性腎障害・糸球体腎炎などの適切な治療
ドナー/レシピエント選択時にネフロン数不一致（Nephron dosing mismatch）を避ける
腎機能低下時の低蛋白低リン食
腎機能軽度低下時からの ACEI や AA の使用
免疫抑制薬腎症
免疫抑制薬腎症を予防する適切な使用
Protocol biopsy での早期診断と投与量減量
糸球体腎炎
Protocol biopsyによる早期診断と積極的治療
高血圧症
高脂血症
積極的な薬物療法
肥満の予防と体重管理
動脈硬化促進因子の除去
移植腎老化
有効な対策はない

いてこの傾向はより顕著である。こうした背景を考慮すると，移植腎障害機序の common pathway を対象とした対策が重要である。すなわち，免疫学的な拒絶反応阻止に全力を傾けるとともに，カルシニューリン阻害薬の過剰投与を避けるモニタリングを行い，さらに，糸球体過剰濾過（高血圧），全身性高血圧，高脂血症，など糸球体荒廃や間質線維化阻止につながる治療可能な全ての因子に配慮することである。Table 4 に非免疫学的慢性移植腎障害への対策として考えられるものを要約して示した。

結 わ り に

移植腎の長期生着を阻む非常に多くの因子がある。最近の長期生着移植腎機能障害の特徴は，単一原因にて機能障害進行する例は極めて少なく，複数の異なった機序が同時に関与しその相乗効果により惹起された例が多い。したがって，移植腎長期予後改善には，免疫学的，非免疫学的の両者に関し病態を詳細に解析し，その結果から示唆された治療の論理的組み合わせによりの進行阻止する総合的対策が重要で，移植チームへの内科医師，病理診断医，栄養士などの参加した体制作りが不可欠である。

文 献

- 1) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al.: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55: 713-723, 1999
- 2) Morozumi K, Uchida K and Takeda A: Chronic renal allograft nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 4: 87-98, 2000

- 3) Morozumi K, Oikawa T, Fukuda M, et al.: Diagnosis of chronic rejection using peritubular and glomerular capillary lesions. *Transplant Proc* **28**: 508-511, 1996
- 4) Almond PS, Matas A, Gillingham KJ, et al.: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* **55**: 752-757, 1993
- 5) Naimark DMJ, and Cole E: Determinant of long-term renal allograft survival. *Transplant Reviews* **8**: 93-113, 1994
- 6) Yilmaz S and Hayry P: The impact of acute rejection on the generation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* **56**: 1153-1156, 1993
- 7) Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al.: A ten year prediction for kidney transplant survival, in clinical transplants, 1992. Edited by Terasaki PI, Cecka JM, Los Angeles, UCLA Tissue typing Laboratory, pp. 501-512, 1993
- 8) Samaniego M, Baldwin WM and Sanfilippo F: Delayed graft function: immediate and late impact. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **6**: 533-537, 1997
- 9) Monga G, Mazzucco G, Messina M, et al.: Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens. *Mod Pathol* **5**: 125-130, 1992
- 10) Morozumi K, Oikawa T, Fukuda M, et al.: Electron microscopic peritubular capillary lesion is a specific and useful diagnostic indicator for chronic rejection of allograft showing less specific morphologic lesions in the cyclosporine era. *Transplant Proc* **29**: 89-92, 1997
- 11) Oikawa T, Morozumi K, Koyama K, et al.: Electron microscopic peritubular capillary lesions: a new criterion for chronic rejection. *Clin Transpl* **13**: 24-32, 1999
- 12) Bia MJ: Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* **47**: 1470-1480, 1995
- 13) Brenner BM, Cohen RA and Milford EL: In renal Transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* **3**: 162-169, 1992
- 14) 日本移植学会: 腎移植臨床登録集計報告 (1994, 中間報告). *移植* **30**: 428-449, 1995

(Received on August 13, 2002)
(Accepted on August 20, 2002)